



Russian Committee
for Patents and Trademarks

(19) RU (11) 2102979 (13) C1
(51) 6 A 61 K 9/06, 35/48

(12) ABSTRACT OF RUSSIAN PATENT

1

(21) 94027255/14 (22) 18.07.94
(46) 27.01.98
(71) Pankrusheva Tat'jana Aleksandrovna
(72) Pankrusheva T. A., Surina L. V., Bel'skij V. V.
(73) Pankrusheva Tat'jana Aleksandrovna
(54) AGENT FOR TREATMENT OF SUPPURATIVE-INFLAMMATORY SKIN AND MUCOUS MEMBRANE PROCESS
(57) FIELD: medicine, pharmacy. SUBSTANCE: invention proposes multicomponent ointment showing antibacterial, analgetic and osmotic effect and con-

2

taining the following components, %: levomycetin 2; pyromecain-5; dil. essential oil (or-clove, or-peppermint, or eucalyptus, or lavender essential oil); preserving agent cetylpyridinium chloride as an additional agent 0.01; glycerol 10; carboxymethylcellulose sodium (or methylcellulose) 4, and purified water – up to 100. Method of an ointment preparing involves preparing gel-polymer (cellulose base) and addition of drugs, essential oils and preserving agent in it. EFFECT: enhanced effectiveness of agent. 3 tbl.

2102979 C1
RU

Изобретение относится к медицине, а именно к разработке средств, обладающих многофакторным действием на гнойно-воспалительные процессы и используемых в хирургии, дерматологии, оториноларингологии, гинекологии и т. д.

Наиболее близкой по составу к предлагаемому образцу является, выпускаемая фармпромышленностью мазь "Левомеколь" (ВФС 42-1420-84), используемая для профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей и ряда дерматологических патологий. Многокомпонентные мази на гидрофильной основе для профилактики и лечения местной гнойной инфекции. Мазь "Левомеколь". (Даценко В. М. и др. Новые лекарственные препараты. – Экспресс-информация. 1989, N 10 с. 15–29). Прототипная мазь содержит в своем составе, в %: левомицетина 0,76; метилурацила 4,0; полизиленоксида 400 76,2; полизиленоксида 1500 19,05 и обладает антибактериальной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, противовоспалительным и некролитическим действием, но не способна купировать болевой синдром.

Целью предлагаемого изобретения является создание оптимальной мягкой лекарственной формы для повышения эффективности лечения гнойно-воспалительных заболеваний.

Сопоставительный анализ заявленного решения с прототипом показывает, что предлагаемый состав отличается от известного наличием:

терминального анестетика пиромекаина, обеспечивающего обезболивающий эффект; антибиотика левомицетина в более высокой концентрации, с целью усиления antimикробного действия;

эфирных масел (эвкалиптового, лавандового, укропного, гвоздичного, мяты), способствующих расширению спектра противомикробной активности мази в целом, а также снижению резистентности микроорганизмов к антибиотикам;

цетилпиридиния хлорида (ЦПХ), обеспечивающего стерильность лекарственной формы при изготовлении, хранении, использовании и, позволяющего расширить область ее применения;

производных целлюлозы – метилцеллюлозы (МЦ), натрий-карбоксиметилцеллюлозы (Na-КМЦ), способных пролонгировать действия лекарственной формы, образовывать гомогенный раствор с секретами слизистых, поглощать экскреторные и секреторные продукты, создавать на поверхности кожи и слизистых пленку, которая обеспечивает локализацию препарата на определенном участке;

глицерина, препятствующего высыханию мази и приданию ей определенной консистенции.

Характеристика объектов.

Пиromекайн (2,4,6- trimetililanilid-1-butil-pirrolidinkarbonovoy-2-kisloty hidrochlorid) – белый или белый со слабым кремовым оттенком кристаллический порошок. Растворим в воде, легко в спирте. Применяется в качестве местноанесте-

зирующего средства. (Машковский М. Д. Лекарственные средства. М. : Медицина, 1992, т. 1, с. 331). Оптимальная концентрация пиромекаина в мази составляет 5% (Панкрушева Т. А. Приготовление и исследование мазей пиромекаина и тримекаина для стоматологии: Автореф. дис. канд. фарм. наук. М., 1978)

Левомицетин (D-(–)-treo-1-пара-nitrofenil-2-dihloroacetylaminopropandiol-1,3) – синтетическое вещество, идентичное природному антибиотику хлорамфениколу, являющемуся продуктом жизнедеятельности микроорганизма *Streptomyces venezuelae*. Белый или белый со слабым желтовато-зеленым оттенком кристаллический порошок горького вкуса. Мало растворим в воде, легко в спирте. Является антибиотиком широкого спектра действия; эффективен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, риккетсий, спирохет и некоторых вирусов. Местно левомицетин может применяться в концентрации 1–10% (Чайковский М. Д. Лекарственные средства. М. : Медицина, 1992, т. 2, с. 250–252). На основании собственных экспериментальных исследований, была выбрана 2% концентрация антибиотика.

Эфирное масло (лавандовое, эвкалиптовое, укропное, мятое, гвоздичное) – прозрачная бесцветная или желтоватая, легко подвижная жидкость с сильным характерным запахом, свойственным лекарственному растительному сырью, из которого оно получается. Применяется в качестве антисептического и противовоспалительного средства. (Машковский М. Д. Лекарственные средства. М. : Медицина, 1992, т. 1, с. 346, 350,380; Николаевский В. В. и др. Биологическая активность эфирных масел. М. : Медицина, 1987, с. 143).

Производные целлюлозы (метилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы) – белый или слегка желтоватый порошкообразный, гранулированный или волокнистый продукт без запаха и вкуса. В холодной и горячей воде набухает с последующим растворением, образуя вязкие растворы. (Тенцова А. И. Алюшин М. Т. Полимеры в фармации. М. : Медицина, 1985, с. 11,20). Использовалась 4% концентрация полимера, с целью придания мази желаемой консистенции, обеспечивающей легкость и нетравматичность нанесения.

Цетилпиридиния хлорид (моногидрат-1-гексодецапиридиния хлорид) – белый с кремовым оттенком порошок, со слабым своеобразным запахом, медленно растворим при комнатной температуре и при нагревании в хлороформе, не растворим в эфире и трудно в бензоле. Обладает высоким бактериостатическим действием в отношении *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi*, дрожжевых, плесневых грибов и, что особенно важно, убивает споры. (Синтез четвертинних аммониевых сполук и дослідження їх антибактеріальної активності (Глузман М. Х. и др. – Фармац. журн. 1978, М. 1, с. 53–56). Применяется

2102979 C1
RU

RU 2102979 C1

как дезинфицирующее средство и наружный антисептик (ФС 42-1852-82). В составе лекарственной формы использовался в качестве консерванта в концентрации 0,01%. (Иванова Л. А. и др. Разработка состава и изучение мази на основе коллагена для лечения воспаленной пульпы зуба. –Фармация. 1987, N 4, с. 43).

Глицерин–бесцветная, сиропообразная жидкость сладкого вкуса без запаха. Во всех соотношениях смешивается с водой, не растворяется в эфире и жирных маслах. Применяется в качестве вспомогательного вещества для придания нужной консистенции. Используемая концентрация глицерина в предлагаемом составе мази 10% (Тенцова А. К., Алюшин М. Т. Полимеры в фармации. М. : Медицина, 1985, с. 16).

Изобретение подтверждается следующими конкретными примерами.

Сравнение заявленного решения с известными прототипами показывает наличие новизны, так как в предлагаемом составе присутствуют новые компоненты, поэтому существенные отличия наблюдаются и в способе получения.

Технология приготовления лекарственного препарата, содержащего в своем составе антибиотик левомицетин, локальный анестетик пиromекаин, а такие вспомогательные вещества (эфирные масла, цетилпиридиния хлорид, глицерин, натрий–карбоксиметилцеллюозу) осуществляется в асептических условиях и состоит из 2–х этапов:

приготовление основы;

введение в основу лекарственных и вспомогательных веществ. Навеску полимера заливали половинным количеством нагретой до температуры

40–50° С воды очищенной, необходимой для приготовления мази. Оставляли для набухания на 30–40 мин. К набухшему полимеру приливали остаточное количество воды очищенной комнатной температуры и перемешивали до образования однородной массы. К измельченной порошковой смеси левомицетина и пиромекаина добавляли раствор ЦПХ в глицерине (с целью гидрофилизации поверхности твердых частиц) и по частям готовую основу. При тщательном перемешивании (эмульгировании) по каплям вводили эфирное масло.

Пример по способу получения. 4,0 г Na–КМЦ заливали 50 мл воды очищенной, нагретой до температуры 40–50° С, оставляли для набухания на 30–40 мин. К набухшему полимеру приливали оставшееся количество воды очищенной комнатной температуры и перемешивали до образования однородной массы. К измельченной порошковой смеси, состоящей из 2,0 г левомицетина и 5,0 г пиромекаина, добавляли ЦПХ (0,01), растворенного в 10,0 г глицерина и по частям готовую основу. При тщательном эмульгировании по каплям вводили 0,4 г эфирного масла фенхеля. \ \ При проведении экспериментальных биофармацевтических исследований использовались мази, приготовленные по

прописям, представленным в табл. 1.

Для оценки анестезирующего эффекта разрабатываемых композиционных составов мазей на целлюлозных основах, использовался метод Ренье. Каждый образец был изучен на шести кроликах породы шиншилла массой 2–3 кг. В коньюктивальный мешок глаза животного с помощью шприца вводили 0,1 г исследуемой мази и калиброванным волоском наносили раздражение с частотой 100 уд./мин через 1, 2, 5, 8, 10, 12, 15 мин, а затем через каждые 6 мин до смыкания века. О глубине и силе анестезии позволяют судить показатели: индекс Ренье, длительность полной анестезии, общая длительность анестезии. Контролем служил раствор анестетика пиромекаина в эквивалентной мазям концентрации. Полученные результаты, обработанные методом вариационной статистики (ГФ XI, М., 1987, т. 1, с. 199), представлены в табл. 2.

Высокие показатели, характеризующие анестезию многокомпонентных мазей (в сравнении с раствором), свидетельствуют о синергизме действия лекарственных веществ при их совместном применении и высокой пролонгации лекарственной формы.

Выбор нужной концентрации антибиотика осуществляли на левомицетин–пиромекаиновой мази, приготовленной на геле Na–КМЦ, методом диффузии в агар (ГФ–Х1 изд. , т. 2, 1990, с. 210). Критерием оценки служили зоны ингибирования роста тест–микробов: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538–Р, после инкубирования посевов в течение 16–18 ч при темпе-

ратуре 37° С.

Полученные данные, представленные в табл. 3, позволяют установить оптимальную концентрацию левомицетина в мазях, равную 2%.

Определение интенсивности высвобождения антимикробного компонента и в сложных 2% левомицетиновых мазей (составы в табл. 1) проводили также с помощью микробиологического теста методом диффузии в агар в отношении тест–микробы *E. coli* 25922.

Результаты исследований показали, что природа основы не оказывает влияния на кинетику выхода антимикробного агента из многокомпонентных мазей, о чем свидетельствует одинаковый размер зон задержки роста микроорганизмов мази в сравнении с раствором левомицетина, служащий контролем (37 мм). Эффект потенцирования антимикробного действия левомицетина при добавлении пиромекаина, эфирных масел, ЦПХ в опытах *in vitro* указанным методом не наблюдался. Антибактериальная активность мази обусловлена в основном действием антибиотика, несмотря на то, что противомикробный эффект эфирных масел и цетилпиридиния хлорида известен, а наличие его у пиромекаина установлено нами в отношении следующих тест–культур: *Bacillus subtilis* ATCC 6633 (21,67 + 0,54), *Staphylococcus aureus* ATCC P (20,50 + 0,57), *Escherichia coli* ATCC (14,17 + 0,43), *Candida*

albicans ATCC 885–653 (33,33 + 0,77).

Таким образом, полученное средство по сравнению с прототипом, обладает выраженным обезболивающим эффектом, обусловленным наличием пиromекаина и присутствием в мази левомицетина и эфирных масел, потенцирующих его действие; высокой противомикробной активностью и широким спектром антибактериального действия, в том числе и в отношении спор бактерий, а также способом получения, при разработке которого уч-

тены фармацевтические факторы, влияющие на терапевтическую эффективность мази: физико-химические, химические свойства лекарственных веществ, природа и количества вспомогательных веществ.

В целом, предлагаемая полимерная много-компонентная лекарственная форма, позволяет расширить номенклатуру отечественных препаратов для лечения гноино-воспалительных процессов кожи и слизистых оболочек.

Формула изобретения

Средство для лечения гноино-воспалительных процессов кожи и слизистых оболочек различной этиологии, включающее левомицетин и основу, отличающуюся тем, что оно дополнительно содержит пиromекаин, укропное, или гвоздичное, или эвкалиптовое, или мятое, или лавандовое масло, глицерин, -цетилпиридиния хлорид, очищенную воду, в качестве основы взята натрий-карбоксиметилцеллюлоза или метилцеллюлоза при следующем соотношении компонентов, Г:

Левомицетин 2

Пиromекаин 5

Укропное, или гвоздичное или эвкалиптовое, или мятое, или лавандовое масло 0,4

Цетилпиридиния хлорид 0,01

Глицерин 10

Натрий-карбоксиметилцеллюлоза или метилцеллюлоза 4

Очищенная вода До 100в

RU 2102979 C1

Таблицы

Таблица 1

Композиционные составы мазей (в граммах)

N п/п	Наименование компонента	Номер мазевой композиции									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	левомицетин	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
2	пиromекайн	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
3	эвкалиптовое масло	0,39				0,39					
4	лавандовое масло		0,38				0,38				
5	гвоздичное масло			0,40				0,40			
6	укропное масло				0,40				0,40		
7	мятное масло					0,39					0,39
8	ЦПХ	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
9	глицерин	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0
10	МЦ	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0					
11	Na-КМЦ						4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
12	вода очищен- ная	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100

Таблица 2

Местноанестезирующая активность по методу Ренье

N изучаемой композиции	Аnestезия		
	Индекс Ренье (усл. ед.)	Длительность пол- ной анестезии (мин.)	Общая длитель- ность анестезии (мин.)
р-р пиromекайна (контроль)	649,8±19,2	25,0±0	45,0±3,0
пиromекаиновая мазь на МЦ	1120,2±40,1	48,3±2,7	69,2±2,1
пиromекаиновая мазь на Na-МЦ	13000±0	60,0±0	78,3±2,7
пиromекаин- левомицетиновая мазь на МЦ	1206,7±27,9	51,7±2,7	73,3±2,8
пиromекаин- левомицетиновая мазь на Na-МЦ	1300,0±0	61,7±2,7	82,5±2,9
1	1245,5±28,5	55,0±0	76,7±2,7
2	1229,0±46,7	51,7±2,7	74,2±3,9
3	1220,8±37,6	51,7±2,7	78,3±2,7
4	1300,0±0	66,7±2,7	79,2±3,9
5	1282,2±29,3	60,7±3,3	76,7±2,7
6	1300,0±0	60,8±2,1	82,5±2,9
7	1300,0±0	60,0±0	81,7±2,7
8	1300,0±0	60,0±0	82,5±2,9
9	1300,0±0	71,7±2,7	90,0±3,3
10	1300,0±0	62,5±2,9	80,8±5,2

RU 2102979 C1

Т а б л и ц а 3

Зависимость антимикробной активности мази от концентрации левомицетина

N п/п	Исследуемый образец	Диаметр зон задержки роста тест-микroба, мм	
		Staphylococcus aureus ATCC 6538-P	Escherichia coli ATCC 25922
1	Мазь с содержанием левомицетина 0,5%	27,67±0,54	30,67±0,40
2	Мазь с содержанием левомицетина 1%	30,00±0,66	33,33±0,86
3	Мазь с содержанием левомицетина 1,5%	30,33±0,54	34,33±0,54
4	Мазь с содержанием левомицетина 2%	33,17±0,79	37,10±0,43
5	Мазь с содержанием левомицетина 2,5%	33,50±0,57	37,33±0,54
6	Мазь с содержанием левомицетина 3%	34,00±0	37,83±0,72

RU 2102979 C1

Y	JP, 9-235220 A, (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.), 9 сентября 1997, см.весь документ, см. формулу	п.1...фармацевтическая композиция содержит лечебное средство и нерастворимое в воде и/или слаборастворимое вещество п.12 ...нерастворимое в воде и/или растворимое в воде вещество явл. целлюлозой
Y	WO 92/14473 (Fisons AG (CH), опублик. 03.09.92, см.весь документ, см. формулу	п.1... композиция содержит лечебное средство и нерастворимое в воде и/или слаборастворимое вещество п.12 ...нерастворимое в воде и/или растворимое в воде вещество явл. целлюлозой
A	WO 97/01337 (McNEIL-PPC,INC.(US),опубликован 16.01.97	п.1... композиция содержит лечебное средство и нерастворимое в воде и/или слаборастворимое вещество п.12 ...нерастворимое в воде и/или растворимое в воде вещество явл. целлюлозой
A	JP, 7-180059, A (Rhoto Pharmaceutical Co.,Ltd) опубликован 25.07.95	п.1... композиция содержит лечебное средство и нерастворимое в воде и/или слаборастворимое вещество п.12 ...нерастворимое в воде и/или растворимое в воде вещество явл. целлюлозой
A	JP, 63-303931, A (Sumitomo Pharmaceuticals Co. Ltd), опубликован 12.12.88	п.1... композиция содержит лечебное средство и нерастворимое в воде и/или слаборастворимое вещество п.12 ...нерастворимое в воде и/или растворимое в воде вещество явл. целлюлозой
A	RU 2102979 C1 (Панкрушева Татьяна Александровна) опубликован 27.01.98	п.1... композиция содержит лечебное средство и нерастворимое в воде и/или слаборастворимое вещество п.12 ...нерастворимое в воде и/или растворимое в воде вещество явл. целлюлозой

Y	JP, 9-235220 A, (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.), 9 сентября 1997, см.весь документ, см. формулу	п.1...фармацевтическая композиция содержит лечебное средство и нерастворимое в воде и/или слаборастворимое вещество п.12 ...нерастворимое в воде и/или растворимое в воде вещество явл. целюлозой
Y	WO 92/14473 (Fisons AG (CH), опублик. 03.09.92, см.весь документ, см. формулу	п.1... композиция содержит лечебное средство и нерастворимое в воде и/или слаборастворимое вещество п.12 ...нерастворимое в воде и/или растворимое в воде вещество явл. целюлозой
A	WO 97/01337 (McNEIL-PPC,INC.(US),опубликован 16.01.97	п.1... композиция содержит лечебное средство и нерастворимое в воде и/или слаборастворимое вещество п.12 ...нерастворимое в воде и/или растворимое в воде вещество явл. целюлозой
A	JP, 7-180059, A (Rhoto Pharmaceutical Co.,Ltd) опубликован 25.07.95	
A	JP, 63-303931, A (Sumitomo Pharmaceuticals Co. Ltd), опубликован 12.12.88	
A	RU 2102979 C1 (Панкрушева Татьяна Александровна) опубликован 27.01.98	

Y	JP, 9-235220 A, (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.), 9 сентября 1997, см.весь документ, см. формулу	п.1...фармацевтическая композиция содержит лечебное средство и нерастворимое в воде и/или слаборастворимое вещество п.12 ...нерастворимое в воде и/или растворимое в воде вещество явл. целлюлозой
Y	WO 92/14473 (Fisons AG (CH), опублик. 03.09.92, см.весь документ, см. формулу	п.1... композиция содержит лечебное средство и нерастворимое в воде и/или слаборастворимое вещество п.12 ...нерастворимое в воде и/или растворимое в воде вещество явл. целлюлозой
A	WO 97/01337 (McNEIL-PPC,INC.(US),опубликован 16.01.97	п.1... композиция содержит лечебное средство и нерастворимое в воде и/или слаборастворимое вещество п.12 ...нерастворимое в воде и/или растворимое в воде вещество явл. целлюлозой
A	JP, 7-180059, A (Rhoto Pharmaceutical Co.,Ltd) опубликован 25.07.95	
A	JP, 63-303931, A (Sumitomo Pharmaceuticals Co. Ltd), опубликован 12.12.88	
A	RU 2102979 C1 (Панкрушева Татьяна Александровна) опубликован 27.01.98	